

Analysis of respiratory impairment due to occupational exposure

Citation for published version (APA):

Jorna, T. H. J. M. (1994). *Analysis of respiratory impairment due to occupational exposure*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19941215tj>

Document status and date:

Published: 01/01/1994

DOI:

[10.26481/dis.19941215tj](https://doi.org/10.26481/dis.19941215tj)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

CHAPTER 8

Summary

This thesis reviews the role of occupational exposure in the prevalence and nature of chronic respiratory diseases, the pathophysiologic mechanisms involved and routine methods and alternatives for the detection of these diseases. The dimension of lung disease in the Netherlands is indicated by a number of prevalence studies showing that 10 - 20% of adult men and 5 - 10% of adult women have chronic non specific lung disease (CNSLD, requiring medication). The presented data show the need for a proper appreciation and quantification of occupational causes. This is underscored by indications that a proportion of occupational lung diseases remains unrecognized, because they are rarely as specific as they used to be, no longer take epidemic proportions and arise in more susceptible individuals. On the other hand the incidence of these non-specific respiratory disorders, such as chronic airway obstruction and lung cancer, continues to increase in incidence in the general population. Classic tools (FEV₁ measurements and questionnaires) have serious shortcomings for early detection of respiratory impairment and discerning susceptible individuals. These arguments favor the consideration of supplementary measurements or alternative strategies in the (early) detection of occupational airflow obstruction.

The aim of this thesis was to evaluate a multifactorial approach in order to characterize occupation related respiratory impairment by integration of (new) lung function measurements, questionnaires and levels of biological markers. This aim was operationalized in different populations of workers exposed to inorganic dust, organic dust and chemicals.

In Chapter 2, the respiratory health of 102 retired coal miners (exposed to inorganic dust) is evaluated based on chest radiographs, lung function mea-

surements, questionnaires and release of tumor necrosis factor alfa (TNF- α) by blood monocytes. No significant differences in lung function were observed between subjects with coal workers' pneumoconiosis (CWP) ($n = 27$) and references ($n = 75$) nor was there an effect of cumulative dust exposure on flow volume or impedance parameters. TNF- α release upon stimulation of blood monocytes with coal mine dust was significantly increased in doubtful cases (ILO score 0/1) compared to references and cases with a higher ILO score. A relationship between airflow limitation and TNF- α release was demonstrated by increased TNF- α release in individuals with $FEV_1 < 80\%$ or impedance characteristics of obstruction. Although these data suggest that airflow obstruction is associated with an increased expression of inflammatory mediators in this selected population, further studies in other populations are needed to validate the significance of this observation to monitor (early) respiratory impairment.

In Chapter 3, the prevalence of pneumoconiosis and airflow obstruction in another group of workers exposed to inorganic dust is described. In 172 male workers from 5 potato sorting plants (55 controls, 29 salesmen, 72 currently exposed and 16 retired exposed), exposed to diatomaceous earth dust from former sea terra's, the presence of pneumoconiosis was evaluated by chest radiographs. Levels of serum type III procollagen (P-III-P) were used as a marker of fibrogenetic activity. Pneumoconiotic abnormalities were not demonstrated by chest radiographs nor were serum P-III-P levels increased in exposed workers compared to controls. In fact serum P-III-P decreased significantly ($P < 0.03$) with increasing cumulative exposure. Both flow volume parameters and impedance analysis indicated airflow obstruction, related to (cumulative) dust exposure. The annual decline in FEV_1 was estimated at 10.5 ml/year while impedance changes in the retired group revealed that this airway obstruction extended into the peripheral airways. Apart from the conclusion that this group of workers is not at an increased risk for pneumoconiosis, our integral strategy showed that (prolonged) surveillance in this group is desirable in order to detect early indications of airflow obstruction. Flow volume measurements are, in this case, a valid tool to do so.

Airway obstruction caused by fodder dust (and endotoxin), was related to the outcome of respiratory symptoms and impedance or spirometry data in a study among 194 male workers and is described in Chapter 4. Flow volume and impedance parameters were significantly related to *present* exposure. All impedance parameters, but of the flow volume parameters only MEF_{75} , were significantly related to *cumulative* dust or endotoxin exposure. The changes in impedance parameters (increasing resistance at 8 Hz and decreasing reactance at 8 Hz) reflected an increase in peripheral airflow obstruction, with increasing exposure. All lung function parameters were more strongly related to (cumulative) endotoxin exposure than to inspirable dust

exposure, but only impedance parameters and FEV_1 showed a good correlation with complaints of chronic bronchitis and breathlessness. Therefore, in this population, impedance measurement of the respiratory system proved to be the best tool to assess and localize airflow obstruction and objectify respiratory symptoms.

In Chapter 5, impedance and flow volume measurements were applied in a clinical setting to eleven subjects with (suspected) occupational asthma. Six subjects were found to be responsive (a decrease in $FEV_1 \geq 20\%$ from baseline) upon challenge with toluene diisocyanate (TDI) or methylene diphenyldiisocyanate (MDI). Average changes in both flow volume and impedance values differed significantly between sham and challenge in isocyanate reactors. Moreover, resistance at 8Hz (R_8) and reactance at 8Hz (X_8) vs. time profiles were similar to spirometric findings in all subjects. However, two different reaction patterns could be distinguished with the impedance measurements. Both early and 2 out of 4 late reactions were characterized by impedance changes that suggest peripheral airway obstruction. In two late asthmatic reactions obstruction appeared to be localized in the central airways. Interestingly, both subjects with a centrally localized late asthmatic reaction showed absence of bronchial hyperresponsiveness both before and after challenge. These findings suggest that the asthmatic response to isocyanates may occur all along the bronchial tree, but larger groups are needed to confirm our observations. Furthermore, possible differences in underlying mechanisms should be investigated.

A two-year follow-up of 145 workers by flow volume and impedance measurements was conducted to study the effect of chemical exposure on lung function and to relate (rapid) declines in FEV_1 to changes in impedance parameters (Chapter 6). The average decline in FEV_1 over two years was 80 ml which is not markedly different from the predicted decline of 64 ml, i.e. an excessive decline of 8 ml/year. The overall prevalence of airflow obstruction ($FEV_1 < 80\%$ predicted) was about 8% at both measurement moments, but was significantly increased among workers of the acids producing plant (Odd's ratio 3.00, confidence interval (1.19 - 7.59)). Interestingly, a rapid decline in FEV_1 (> 210 ml/2 years) was associated with a similar decrease in FVC. Combined to changes in impedance parameters predominantly a restrictive loss of lung function in suggested and it is concluded that this study population is not at increased risk to lung function deterioration due to chemical exposure. In this case, however impedance parameters provided the necessary information on mechanical alterations of the respiratory system in order to explain the observed decline in FEV_1 .

In conclusion first, uniform changes in flow volume parameters by occupational causes can be based on different mechanics and pathophysiologic

mechanisms. Apparently uniform prevalence data on airway obstruction were found among exposed and non-exposed workers when considering all workers screened. When considering workers exposed to inorganic dust (Chapter 2 and 3) the above overall conclusion still holds and is irrespective of the method used. A clear difference in prevalence of airway obstruction, however was observed using impedance analysis in grain dust workers (18.7%) versus controls (5.5%); in contrast, evaluation of airway obstruction by conventional flow volume curves revealed no differences between exposed (3.7%) and controls (2.8%). The follow-up study among chemical workers, on the other hand, showed that a prospective decrease in FEV_1 (and FVC) was not accompanied by analogous changes in impedance. This demonstrated that impedance analysis can differentiate between contributing factors in subjects with a progressive decline in FEV_1 .

Secondly, the benefits of a strategy combining different lung function techniques, respiratory symptoms and biological markers are illustrated by the outcome of our studies among asthmatics (Chapter 5) and coal miners (Chapter 2) with airway obstruction. At a 20% decrease of FEV_1 two different impedance patterns were observed in isocyanate induced late asthmatic reactions with the same FEV_1 versus time curve. Hypotheses on the localization of airway obstruction in occupational asthma and the involvement of inflammatory mediators in this response, are the most prominent outcomes from the applied strategy. Linking of lung function data to the outcome of ex-vivo TNF release in coal miners, led to the observation that TNF is related to airway obstruction and forwards future research on its application as a biological (susceptibility) marker.

It is concluded that not the extent of exposure, but the site of injury and nature of pathogenetic mechanism that determine the tools to be used in the detection of respiratory impairment due to exposure. Despite the additional information obtained by our approach no uniform strategy for the (early) detection of airflow obstruction could be distilled.

CHAPTER 9

Samenvatting

Dit proefschrift beschrijft de rol van beroepsmatige blootstelling in de prevalentie en aard van chronische luchtwegaandoeningen, onderliggende pathofysiologische mechanismen en routinematige en alternatieve methoden voor de opsporing van deze aandoeningen. Recente onderzoeken tonen aan dat 10 - 20% van de volwassen mannen en 5 - 10% van de volwassen vrouwen lijden aan chronische a-specifieke aandoeningen van de luchtwegen (CARA). Deze mensen zouden eigenlijk medicatie moeten gebruiken. De rol van beroepsmatige oorzaken en de noodzaak van een adequate quantificatie in deze worden onderstreept in een aantal onderzoeken. Het is echter aanneemelijk dat een deel van de beroepsgebonden longziekten niet herkend worden daar deze aandoeningen niet meer zo specifiek zijn als vroeger, geen epidemische proporties meer aannemen, maar voorkomen in meer gevoelige personen. Aan de andere kant blijft de incidentie van deze a-specifieke luchtwegaandoeningen, zoals chronische luchtwegobstructie en longkanker, toenemen binnen de algemene bevolking. Klassieke middelen zoals FEV₁ metingen en vragenlijsten hebben ernstige tekortkomingen in de vroege detectie van de achteruitgang van de luchtwegen en om gevoelige personen te onderscheiden. Deze argumenten leidden tot het overwegen van aanvullende metingen of alternatieve strategieën in de vroege opsporing van beroepsmatige exposities.

Het doel van dit proefschrift is de evaluatie van een multifactoriële aanpak om beroepsgebonden luchtwegaandoeningen te karakteriseren. Dit bestond uit het toepassen van (nieuwe) longfunctie metingen, vragenlijsten en het bepalen van biologische markers. Dit doel werd geoperationaliseerd in verschillende cohorten werknemers blootgesteld aan anorganisch stof, organisch stof of chemicaliën.

In Hoofdstuk 2, werd de gezondheid van de luchtwegen van 102 gepensioneerde mijnwerkers (blootgesteld aan anorganisch stof) geëvalueerd aan de hand van röntgenfoto's van de thorax, longfunctiemetingen, vragenlijsten en afgifte van tumor necrosis factor alfa (TNF- α) door bloed monocyten. Significante verschillen tussen longfuncties van personen met coal workers' pneumoconiosis (CWP) ($n = 27$; 0/0) en de referentie groep ($n = 75$; > 0/0) werden niet waargenomen, noch was er een effect van cumulatieve blootstelling op flow volume of impedantie parameters. TNF- α afgifte na stimulatie van bloed monocyten met kolenstof was significant toegenomen in personen met een International Labour Organization (ILO) score 0/1 (twijfelachtig of pneumoconiose aanwezig is) vergeleken met de referentiepopulatie en zieken met een hogere ILO score. Een relatie tussen luchtwegobstructie en TNF- α afgifte werd aangetoond door toegenomen TNF- α afgifte in personen met een $FEV_1 < 80\%$ of impedantie karakteristieken van obstructie. Alhoewel deze gegevens suggereren dat luchtwegobstructie is geassocieerd met een toegenomen expressie van inflammatoire mediators in deze geselecteerde populatie, is verder onderzoek in andere populaties nodig om de significantie van deze observatie te staven.

In Hoofdstuk 3, werd de prevalentie van pneumoconiose en luchtwegobstructie beschreven in een ander beroepsgroep die is blootgesteld aan anorganisch stof beschreven. In 172 mannelijke werknemers van 5 aardappelsorteerende bedrijven (55 controles, 29 vertegenwoordigers, 72 huidig blootgesteld en 16 gepensioneerde blootgestelden) blootgesteld aan stof van voormalige zeebodems dat niet-kristallijne silica bevat ($7.7 - 15.4 \text{ mg/m}^3$), werd de aanwezigheid van pneumoconiose geëvalueerd met behulp van röntgenfoto's. Serum type III procollageen (P-III-P) werd gemeten als een marker voor de fibrogene activiteit. Pneumoconiotische afwijkingen werden niet geconstateerd op de thoraxfoto's noch waren serum P-III-P niveaus verhoogd. Serum P-III-P niveaus daalden juist significant ($P < 0.03$) met toenemende cumulatieve blootstelling. Zowel flow volume parameters als de impedantie analyse wezen op luchtwegobstructie die gerelateerd was aan de cumulatieve blootstelling. De jaarlijkse afname van de FEV_1 werd geschat op $10,5 \text{ ml/j}$, terwijl veranderingen in impedantie parameters in de gepensioneerde groep luchtwegobstructie in de perifere luchtwegen suggereerde. Naast de conclusie dat deze groep aardappelsorteerders niet een verhoogd risico heeft op het ontwikkelen van pneumoconiose, toonde onze integrale strategie dat een verlenging van de bewaking van deze groep wenselijk is om vroege indicaties van luchtwegobstructie op te sporen. Flow volume curves zijn, in dit geval, een valide middel om dat te doen.

Luchtwegobstructie veroorzaakt door veevoeder (en endotoxine), werd gerelateerd aan de rapportage van luchtwegklachten en impedantie en spirometrie data in een studie bij 194 mannelijke werknemers en staat beschreven in Hoofdstuk 4. Flow volume en impedantie parameters waren significant gerelateerd aan de huidige blootstelling. Alle impedantie parameters, maar van de

spirometrische maten alleen MEF_{75} , waren significant gerelateerd aan de cumulatieve stof of endotoxine blootstelling. De veranderingen in impedantie parameters (toenemende weerstand bij 8 Hz en afnemende reactantie bij 8 Hz) gaven een toenemende perifere luchtwegobstructie te zien met toenemende blootstelling. Alle longfunctie parameters waren sterker gerelateerd aan (cumulatieve) endotoxine blootstelling dan aan inspirabel stof blootstelling, maar enkel impedantie parameters en FEV_1 toonden een goede correlatie met klachten van chronische bronchitis en kortademigheid. Daarom is, in deze populatie, impedantiemeting van het respiratoire systeem het beste middel om luchtwegobstructie vast te stellen en luchtwegklachten te objectiveren.

In Hoofdstuk 5, werden impedantie en flow volume metingen toegepast bij elf personen met een verdacht op beroepsasthma in een klinische setting. Zes personen toonden een positieve reactie (FEV_1 daling $\geq 20\%$ ten opzichte van de uitgangssituatie) na provocatie met tolueen diisocynaat (TDI) of methyleen diphenyl diisocyanate (MDI). Gemiddelde veranderingen in zowel flow volume en impedantie waarden verschilden significant tussen de uitgangssituatie en provocatie in personen met een positieve reactie op de challenge. Profielen van de weerstand bij 8 Hz (R_8) en de reactantie bij 8 Hz (X_8) in de tijd waren gelijkwaardig aan de profielen van spirometrische parameters in de tijd in alle personen. Echter, met behulp van de impedantiemetingen konden twee verschillende reactiepatronen worden waargenomen. Zowel de vroege als 2 late reacties werden gekarakteriseerd door impedantieveranderingen die perifere luchtwegobstructie suggereren. In twee late astmatische reacties bleek de luchtwegobstructie in de centrale luchtwegen te zijn gelokaliseerd. Opmerkelijk was dat beide personen met een centraal gelokaliseerde positieve reactie geen detecteerbare bronchiale hyperreactiviteit vertoonden, noch voor noch na de provocatie met isocyanaten. Deze resultaten suggereren dat de astmatische respons op isocyanaten in principe overal langs de bronchiaalboom gelokaliseerd kan zijn. Grotere groepen dienen onderzocht te worden om deze bevindingen te bevestigen. Bovendien zouden mogelijke verschillen in het onderliggende pathogenetisch mechanisme van beide geobserveerde impedantiepatronen onderzocht kunnen worden.

Een follow-up van twee jaar van 145 werknemers met flow volume en impedantie metingen werd uitgevoerd om de invloed van chemische expositie op de longfunctie te bestuderen en om snelle afnames van de FEV_1 aan veranderingen in impedantie parameters te relateren (Hoofdstuk 6). De gemiddelde afname van de FEV_1 gedurende twee jaar was 80 ml wat niet duidelijk verschilt van de voorspelde afname van 64 ml, i.e. er was een overmatige afname van 8 ml/jaar. De algemene prevalentie van luchtwegobstructie ($FEV_1 < 80\%$ voorspeld) was ongeveer 8% op beide meetmomenten, maar was significant verhoogd in werknemers van de zuren producerende fabriek (Odd's ratio 3.00, confidence interval (1.19 - 7.59)). Interessant is dat een snelle daling in $FEV_1 > 210$ ml/2 jaar) gerelateerd is aan gelijkwaardig significante veranderingen in FVC. Gecombineerd met veranderingen in impedantie para-

eters werd voornamelijk een restrictief verlies van de longfunctie gesuggereerd en we concludeerden dat deze groep werknemers niet een verhoogd risico lopen op longfunctie afname ten gevolge van chemische blootstelling. In dit geval, bezorgden impedantie parameters de benodigde informatie over mechanische veranderingen van het respiratoire systeem om de waargenomen veranderingen in FEV_1 te verklaren.

Concluderend ten eerste, uniforme veranderingen in flow volume parameters door beroepsmatige oorzaken kunnen gebaseerd zijn op verschillende mechanieken en pathofysiologische mechanismen. Ogenscheinlijk uniforme prevalentie data van luchtwegobstructie werden waargenomen in blootgestelde en niet-blootgestelde werknemers als werknemers uit alle studies in observatie worden genomen. Deze conclusie gaat ook op voor studies de bij werknemers blootgesteld aan anorganisch stof en is onafhankelijk van de longfunctiemethode die werd toegepast. Een duidelijk verschil in de prevalentie van luchtwegobstructie werd echter waargenomen tussen veevoeder werknemers (18.7%) en controles (5.5%); In tegenstelling, evaluatie van luchtwegobstructie met behulp van conventionele flow volume curves leverde geen verschillen op tussen blootgestelden (3.7%) en controles (2.8%). De follow-up studie bij chemische werknemers, aan de andere kant gaf te zien aan dat een prospectieve afname van FEV_1 (en FVC) niet werd vergezeld van analoge veranderingen in impedantie parameters. Dit toonde aan dat impedantie analyse kan differentiëren tussen factoren die een bijdrage leveren aan een progressieve afname van de FEV_1 .

Ten tweede, de voordelen van een strategie die verschillende longfunctietechnieken, luchtwegklachten en biologische markers combineert wordt geïllustreerd door de resultaten van onze studies bij astmatici (Hoofdstuk 5) en mijnwerkers (Hoofdstuk 2) met luchtwegobstructie. Bij een daling in de FEV_1 van ten minste 20% werden twee verschillende impedantiepatronen waargenomen in isocynaat geïnduceerde late astmatische reacties terwijl het FEV_1 versus tijd profiel hetzelfde was. Hypothese over de lokalisatie van de luchtwegobstructie in beroepsastma en dat ontstekingsmediatoren bij deze reactie betrokken zijn, zijn de belangrijkste bevindingen van de toegepaste strategie. Het koppelen van longfunctie gegevens aan de uitkomst van *ex-vivo* TNF afgifte in mijnwerkers leidde tot de observatie dat TNF is gerelateerd aan luchtwegobstructie en is een ondersteuning voor toekomstig onderzoek naar haar toepassing als een biologische gevoeligheid marker.

We concluderen dat niet de intensiteit van de blootstelling, maar de plaats waar de blootstelling aangrijpt en de aard van het pathogenetische mechanisme bepalen welke middelen toegepast dienen te worden in de opsporing van luchtwegaandoeningen ten gevolge van blootstelling. Ondanks de toegevoegde waarde van onze aanpak kon geen uniforme strategie voor de opsporing van luchtwegobstructie worden gedestilleerd.